

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ASPIRIN PROTECT 100

100 mg, gastrorezistentná tableta

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 gastrorezistentná tableta obsahuje 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 4,546 µg sodíka, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

Biele okrúhle bikonvexné gastrorezistentné tablety s priemerom 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kyselina acetylsalicylová je indikovaná dospelým pri nasledovných kardiovaskulárnych ochoreniach:

- Nestabilná angina pectoris – ako súčasť štandardnej liečby.
- Akútny infarkt myokardu – ako súčasť štandardnej liečby.
- Prevencia reinfarktov.
- Po operáciách alebo iných intervenciách na arteriálnych cievach (napr. po ACVB – aortokoronárny venózný bypass, pri PTCA – perkutánna transluminálna koronárna angioplastika).
- Prevencia tranzitórnych ischemických záchvatov (TIA) a mozgového infarktu u pacientov s TIA

Poznámka:

ASPIRIN PROTECT 100 nie je vhodný na liečbu bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na perorálne použitie.

- **Na nestabilnú anginu pectoris**
Denná dávka sa pohybuje medzi 75 mg a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Na zlepšenie toleranciu sa odporúča denná dávka jedna gastrorezistentná tableta ASPIRIN PROTECT 100 denne (zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej).
- **Na akútny infarkt myokardu**
Úvodná dávka dve až tri gastrorezistentné tablety ASPIRIN PROTECT 100 sa podáva ihneď po podozrení na infarkt myokardu (zodpovedá 200 mg až 300 mg kyseliny acetylsalicylovej).
Udržiavacia dávka je jedna gastrorezistentná tableta ASPIRIN PROTECT 100 každý deň

(zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej). Úvodná dávka použitá na túto indikáciu by sa mala rozdrviť alebo rozžúť a prehltnúť, aby sa dosiahla rýchla absorpcia.

- **Na prevenciu reinfarktov**
Odporúča sa denná dávka jedna gastrorezistentná tableta ASPIRIN PROTECT 100 (zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej).
- **Po operáciách alebo iných intervenciách na arteriálnych cievach (napr. po ACVB, pri PTCA)**
Denná dávka sa pohybuje medzi 100 mg a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Na zlepšenie tolerancie sa odporúča denná dávka jedna gastrorezistentná tableta ASPIRIN PROTECT 100 denne (zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej).
- **Prevencia tranzitórnych ischemických záchvatov (TIA) a mozgového infarktu u pacientov s TIA.**
Denná dávka sa pohybuje medzi 30 mg a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Na zlepšenie tolerancie sa odporúča denná dávka jedna gastrorezistentná tableta ASPIRIN PROTECT 100 denne (zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ASPIRIN PROTECT 100 u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa ASPIRIN PROTECT 100 neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

Porucha funkcie pečene

ASPIRIN PROTECT 100 je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhaním pečene (pozri časť 4.3). ASPIRIN PROTECT 100 sa má používať s osobitnou opatrnosťou u pacientov s poškodenou funkciou pečene (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

ASPIRIN PROTECT 100 je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhaním obličiek (pozri časť 4.3). ASPIRIN PROTECT 100 sa má používať s osobitnou opatrnosťou u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, pretože kyselina acetylsalicylová môže ďalej zvyšovať riziko poruchy funkcie obličiek a akútneho zlyhania obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob a dĺžka podávania

Gastrorezistentné tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom vody, prednostne aspoň 30 minút pred jedlom. Pre zabezpečenie uvoľnenia v alkalickom prostredí čreva, sa gastrorezistentné tablety nemajú rozdrviť, rozlomiť alebo rozhrýzť (pozri časť 5.2).

Na liečbu akútneho infarktu myokardu sa prvá tableta má rozdrviť alebo rozhrýzť a prehltnúť.

Najvhodnejší čas na začatie liečby ASPIRIN PROTECT 100 po aortokoronárnom venóznom bypasse (ACVB) sa zdá byť do 24 hodín po operácii.

ASPIRIN PROTECT 100 je určený na dlhodobé používanie. Ošetrojúci lekár musí rozhodnúť o dĺžke liečby.

4.3 Kontraindikácie

ASPIRIN PROTECT 100 sa nesmie používať v nasledovných prípadoch:

- precitlivosť na liečivo kyselinu acetylsalicylovú alebo na iné salicyláty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri „zoznam pomocných látok“),
- s anamnézou astmy, ktorá bola vyvolaná podávaním salicylátov alebo látok s podobným účinkom, najmä po nesteroidových protizápalových liekoch,
- aktívne peptické vrede,

- hemoragická diatéza,
- závažné zlyhanie obličiek,
- závažná hepatálna insuficiencia,
- závažné srdcové zlyhávanie,
- dávky > 100 mg/deň počas tretieho trimestra gravidity.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kyselina acetylsalicylová sa má používať s osobitnou opatrnosťou v nasledovných prípadoch:

- Precitlivenosť na iné analgetiká, protizápalové lieky alebo antireumatiká alebo pri iných alergiách.
- Gastrointestinálne vredy vrátane chronických alebo rekurentných vredových ochorení v anamnéze alebo gastrointestinálne krvácanie v anamnéze.
- Súbežná liečba antikoagulanciami (pozri časť 4.5).
- U pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov s poruchou centrálnej cirkulácie (napr. ochorenie renálnych ciev, kongestívne zlyhanie srdca, deplécia objemu, veľký chirurgický zákrok, sepsa alebo masívne krvácanie), pretože kyselina acetylsalicylová môže ďalej zvyšovať riziko poškodenia funkcie obličiek a potencovať rozvoj akútneho zlyhania obličiek.
- U pacientov, ktorí majú závažný nedostatok glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy môže kyselina acetylsalicylová vyvolať hemolýzu alebo hemolytickú anémiu. Faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko hemolýzy sú napr. vysoké dávky, horúčka alebo akútne infekcie.
- Poškodenie funkcie pečene.
- Niektoré nesteroidné antiflogistiká, ako sú ibuprofén a naproxén môžu zoslabiť inhibičný účinok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek. Pacientom sa má odporučiť, aby sa obrátili na svojho lekára, ak majú predpísanú kyselinu acetylsalicylovú a plánujú užívať nesteroidné antiflogistiká (pozri časť 4.5).
- Kyselina acetylsalicylová môže vyvolať bronchospazmus a navodiť astmatické záchvaty alebo iné reakcie precitlivenosti. Rizikovými faktormi sú prítomnosť astmy, senná nádcha, nosové polypy alebo chronické respiračné ochorenie. Toto tiež platí pre pacientov, u ktorých sa objavili alergické reakcie (napr. kožné reakcie, svrbenie a žihľavka) po iných substanciiach.
- V dôsledku inhibičného účinku na agregáciu trombocytov, ktorý môže pretrvávajúť niekoľko dní po podaní, môže viesť kyselina acetylsalicylová k zvýšeniu krvácanosti počas a po chirurgických zákrokoch (vrátane drobných chirurgických zákrokov, napr. extrakcia zuba).
- Pri nízkom dávkovaní kyselina acetylsalicylová znižuje vylučovanie kyseliny močovej. Toto môže spustiť záchvat dny u pacientov s predispozíciou.
- U pacientov s dlhodobým užívaním nesteroidných antiflogistík vrátane kyseliny acetylsalicylovej existuje riziko stenózy až obštrukcie čriev. Vyskytuje sa častejšie u starších pacientov. Klinické prejavy môžu zahŕňať napríklad bolesti brucha, vracanie, gastrointestinálne krvácanie až po akútne brucho (buď s obštrukciou alebo perforáciou) (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej sa nemajú používať u detí a dospievajúcich s horúčkovitými alebo nehorúčkovitými vírusovými ochoreniami bez konzultácie s lekárom. Pri niektorých vírusových ochoreniach, najmä chrípke typu A, chrípke typu B a ovčích kiahňach, existuje riziko Reyovho syndrómu, veľmi zriedkavého, no život ohrozujúceho ochorenia, ktoré si vyžaduje okamžitý lekársky zásah. Riziko sa môže zvýšiť, ak sa súbežne podáva kyselina acetylsalicylová. Žiadna príčinná súvislosť sa však nedokázala. Ak sa s týmito ochoreniami vyskytne pretrvávajúce vracanie môže byť znakom Reyovho syndrómu.

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie vyžadujúce si opatrnosť pri použití:

Metotrexát:

Zvýšená hematologická toxicita metotrexátu (celkovo znížený renálny klírens metotrexátu antiflogistikami a vytesňovanie metotrexátu z jeho väzby na plazmatické proteíny salicylátmi).

Nesteroidné antiflogistiká:

Súbežné podanie (v ten istý deň) niektorých nesteroidných antiflogistík, ako sú ibuprofén a naproxén môže znížiť ireverzibilný účinok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek. Klinický význam týchto interakcií nie je známy. Liečba niektorými nesteroidnými antiflogistikami, ako sú ibuprofén alebo naproxén u pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom môže obmedziť kardiovaskulárnu ochranu kyselinou acetylsalicylovou (pozri časť 5.1).

Metamizol:

Ak je metamizol používaný súbežne s kyselinou acetylsalicylovou, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Pacientom, ktorí užívajú nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej na kardioprotektívne účely, má byť táto kombinácia podávaná s opatrnosťou.

Antikoagulantia, trombolýtika / iné inhibitory agregácie trombocytov:

Zvýšené riziko krvácania.

Nesteroidné antiflogistiká so salicylátmi:

V dôsledku synergického účinku je zvýšené riziko vzniku vredov a gastrointestinálneho krvácania.

Inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRIs):

V dôsledku pravdepodobného synergického účinku je zvýšené riziko krvácania v hornej časti gastrointestinálneho traktu.

Digoxín:

V dôsledku zníženého vylučovania obličkami môžu byť zvýšené plazmatické koncentrácie digoxínu.

Systémové glukokortikoidy, okrem hydrokortizónu používaného ako náhradná terapia pri Addisonovej chorobe:

Počas liečby kortikosteroidmi sa hladiny salicylátov v krvi znižujú, zatiaľ čo po ukončení liečby sa hladiny salicylátov v krvi zvyšujú. Je potrebné toto vziať do úvahy pri predávkovaní salicylátmi.

Súbežné užitie môže zvýšiť výskyt gastrointestinálneho krvácania a vredov.

Kyselina valproová:

Zvýšená toxicita kyseliny valproovej v dôsledku jej vytesnenia z väzbových miest proteínov.

Alkohol:

Zvýšené poškodenie gastrointestinálnej mukózy a predĺžený čas krvácania v dôsledku aditívneho účinku kyseliny acetylsalicylovej a alkoholu.

Urikozuriká ako sú, benzbromarón, probenecid:

Znížený urikozurický účinok (kompetíciou renálnej tubulárnej eliminácie kyseliny močovej).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže negatívne ovplyvniť graviditu a/alebo embryofetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov a malformácií po použití

inhibítora syntézy prostaglandínov v skorej fáze gravidity. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje so zvyšovaním dávky a dĺžkou liečby. Dostupné údaje nepodporujú žiadnu súvislosť medzi užívaním kyseliny cetylsalicylovej a zvýšeným rizikom potratov. Dostupné epidemiologické údaje o kyseline acetylsalicylovej týkajúce sa malformácií nie sú konzistentné, no nemožno vylúčiť zvýšené riziko gastroschízy. Prospektívna štúdia so 14 800 párami matka-dieťa, ktoré boli vystavené účinku kyseliny acetylsalicylovej v skorej fáze gravidity (prvý až štvrtý mesiac), nepotvrdila žiadnu súvislosť so zvýšeným výskytom malformácií.

Štúdie na zvieratách potvrdili reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Nízke dávky (do 100 mg/deň vrátane):

Klinické štúdie ukazujú, že dávky do 100 mg/deň na obmedzené pôrodnické použitie, ktoré si vyžadujú špecializované sledovanie, sa javia ako bezpečné.

Dávky nad 100 mg/deň až do 500 mg/deň:

Nie sú dostatočné klinické skúsenosti s použitím dávok nad 100 mg/deň až do 500 mg/deň. Preto nižšie uvedené odporúčania pre dávky 500 mg/deň a vyššie platia aj pre tento rozsah dávok.

Dávky 500 mg/deň a vyššie:

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie lieku ASPIRIN PROTECT 100 spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto počas prvého a druhého trimestra gravidity sa kyselina acetylsalicylová nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak ASPIRIN PROTECT 100 užíva žena, ktorá sa pokúša otehotniť alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii kyselinou acetylsalicylovou počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva sa má zväziť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba liekom ASPIRIN PROTECT 100 sa má prerušiť.

V treťom trimestri gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

na konci gravidity vystaviť matku a novorodenca:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť dokonca po veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice, ktorá má za následok oneskorený alebo predĺžený pôrod.

Z týchto dôvodov je kyselina acetylsalicylová v dávkach vyšších ako 100 mg/deň kontraindikovaná v treťom trimestri gravidity (pozri časti 4.3). Dávky do 100 mg/deň vrátane sa môžu používať len pod prísnyim pôrodnickým dohľadom.

Dojčenie

Salicyláty a ich metabolity v malých množstvách prestupujú do materského mlieka.

Keďže sa doposiaľ po príležitostnom použití nepozorovali nežiaduce účinky na dojčatách, prerušenie dojčenia zvyčajne nie je nevyhnutné. Pri pravidelnom používaní alebo pri používaní vysokých dávok je však dojčenie potrebné včas prerušiť.

Fertilita

Podľa limitovaných dostupných údajov z publikácií, z klinických skúšaní na ľuďoch sa nepreukázal žiadny konzistentný účinok kyseliny acetylsalicylovej na poškodenie fertility a neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy zo štúdií na zvieratách.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ASPIRIN PROTECT 100 nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Uvedené nežiaduce účinky pochádzajú zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh zo všetkých používaných liekových foriem aspirínov a z klinických skúšaní s aspirínom ako skúšaným liekom. Výpočet frekvencie je založený len na údajoch z klinického skúšania ARRIVE (rameno s aspirínom).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásené pri aspiríne sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Nežiaduce účinky zistené iba počas sledovania po uvedení lieku na trh a pre ktoré frekvenciu nebolo možné odhadnúť, sú uvedené v časti „neznáme“.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky hlásené v ARRIVE* alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov liečených ASPIRINOM PROTECT 100

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia z nedostatku železa ^a	Hemoragická anémia ^a	Hemolýza ^b Hemolytická anémia ^b
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť Precitlivenosť na liek Alergický edém a angioedém	Anafylaktická reakcia	Anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Závrat	Krvácanie do mozgu a vnútrolebečné krvácanie ^c		
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Ťažkosti s dýchaním a srdcom ^d
Poruchy ciev		Haematóm	Krvácanie Krvácanie do svalov	Perioperačné krvácanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa Rinitída	Kongescia nosa		Respiračné ochorenie vyvolané aspirínom
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Dyspepsia	Krvácanie z d'asna Gastrointestinálna erózia a vred	Perforácia gastrointestinálneho vredu	Stenóza až obštrukcia čriev

	Gastrointestinálne a abdominálne bolesti Gastrointestinálny zápal Gastrointestinálne krvácanie ^c			
Poruchy pečene a žlčových ciest		Porucha funkcie pečene	Zvýšené pečeňové transaminázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka Pruritus	Urtikária		
Poruchy obličiek a močových ciest	Urogenitálne krvácanie		Porucha funkcie obličiek ^e Akútne zlyhanie obličiek ^e	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pozri časť 4.9 Predávkovanie			

* ARRIVE je klinické skúšanie sponzorované spoločnosťou Bayer s 6270 pacientmi v ramene s aspirínom 100 mg a 6276 pacientmi v skupine s placebom. Medián trvania expozície aspirínu bol 5,0 roka s rozsahom 0 až 7 rokov.

^a V kontexte krvácania

^b V kontexte závažných foriem deficitu glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy (G6PD)

^c LT / prípady úmrtia boli hlásené pri kyseline acetylsalicylovej a placebe s rovnakou frekvenciou, <0,1%

^d V kontexte závažných alergických reakcií

^e U pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek alebo kardiovaskulárnej cirkulácie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Toxicita salicylátov (>100 mg/kg/deň počas 2 dní môže vyvolať toxicitu) môže vyústiť do chronického, terapeuticky získaného predávkovania a do potenciálne život ohrozujúcej akútnej intoxikácie (predávkovania), ktorá zahŕňa prípady náhodného požitia u detí až po náhodné predávkovanie.

Chronická otrava salicylátmi môže byť nebezpečná, najmä v prípadoch, ak sú znaky a príznaky otravy nešpecifické. Mierna chronická intoxikácia salicylátmi alebo salicylizmus sa zvyčajne vyskytuje len po opakovanom používaní veľkých dávok. Symptómy zahŕňajú závrat, vertigo, tinitus, hluchotu, potenie, nauzeu a vracanie, bolesť hlavy a zmätenosť a možno ich zmierniť znížením dávkovania. Tinitus sa môže objaviť pri plazmatických koncentráciách od 150 do 300 mikrogramov/ml. Závažnejšie nežiaduce udalosti sa prejavujú pri koncentráciách nad 300 mikrogramov/ml.

Základným príznakom **akútnej intoxikácie** je závažná porucha acidobázickej rovnováhy, ktorá sa môže vekom a závažnosťou intoxikácie meniť. Najčastejšie sa u detí vyskytuje metabolická acidóza. Závažnosť otravy nemožno odhadnúť podľa samotnej plazmatickej koncentrácie. Absorpciu kyseliny acetylsalicylovej možno oddialiť spomalením vyprázdňovania žalúdka, tvorbou zrazenín v žalúdku alebo dôsledkom požitia gastrozistentných preparátov. Manažment intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou sa riadi jej závažnosťou, stupňom a klinickými príznakmi a je v súlade so

štandardnými postupmi manažmentu otráv. Hlavnými opatreniami majú byť zrýchlenie vylučovania lieku ako i úprava elektrolytov a acibobázickej rovnováhy.

V dôsledku zložitosti patofyziologických účinkov otráv salicylátmi môžu znaky a symptómy/zistené nálezy zahŕňať:

Znaky a symptómy	Zistené nálezy	Terapeutické opatrenia
Mierna až stredne závažná intoxikácia		Výplach žalúdka, opakované podávania aktívneho uhlia, forsírovaná alkalická diuréza
Tachypnoe, hyperventilácia, respiračná alkalóza	Alkaliémia, alkalúria	Manažment tekutín a elektrolytov
Diaforéza		
Nauzea, vracanie		
Stredne závažná až závažná intoxikácia		Výplach žalúdka, opakované podávania aktívneho uhlia, forsírovaná alkalická diuréza, v závažných prípadoch hemodialýza
Respiračná alkalóza s kompenzačnou metabolickou acidózou	Acidémia, acidúria	Manažment tekutín a elektrolytov
Hyperpyrexia		Manažment tekutín a elektrolytov
Dýchacie: v rozsahu od hyperventilácie, nekardiogénneho edému pľúc až zastavenia dýchania, asfyxia		
Kardiovaskulárne: v rozsahu od dysrýmií, hypotenzie až zastavenie srdca	napr. zmeny krvného tlaku, zmeny EKG	
Strata tekutín a elektrolytov: dehydratácia, oligúria až renálne zlyhanie	napr. hypokaliémia, hypernatriémia, hyponatriémia, zmenená funkcia obličiek	Manažment tekutín a elektrolytov
Narušený metabolizmus glukózy, ketóza	Hyperglykémia, hypoglykémia (najmä u detí) Zvýšené hladiny ketónov	
Tinitus, hluchota		
Gastrointestinálne: GI krvácanie		
Hematologické: v rozsahu od inhibície trombocytov po koagulopatiu	napr. predĺženie PT, hypoprotrombinémia	
Neurologické: toxická encefalopatia a depresia CNS s prejavmi v rozsahu od letargie, zmätenosti až kómy a záchvaty kŕčov		

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulanciá, antitrombotiká; antiagreganciá okrem heparínu; kyselina acetylsalicylová.

ATC kód: B01AC06

Kyselina acetylsalicylová, súčasť skupiny salicylátov, patrí do liekovej kategórie kyslých nesteroidných analgetík/antiflogistík. Kyselina acetylsalicylová, ako ester kyseliny salicylovej, má analgetické, antipyretické a protizápalové vlastnosti. Základným mechanizmom účinku je inhibícia cyklooxygenázy, a tým zníženie tvorby prostanoidov prostaglandínu E₂, prostaglandínu I₂ a tromboxánu A₂.

Kyselina acetylsalicylová má výrazný a ireverzibilný inhibičný účinok na agregáciu trombocytov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek, keď sa podávajú súbežne.

V jednej štúdii, keď sa jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu podala buď 8 hodín pred podaním kyseliny acetylsalicylovej na okamžité uvoľnenie (81 mg) alebo do 30 minút po jej podaní, došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo k agregácii trombocytov. Limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu však znamenajú, že nemožno urobiť žiadne jednoznačné závery pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pri príležitostnom použití ibuprofenu.

Kyselina acetylsalicylová v perorálnych dávkach, väčšinou 0,3 až 1,0 g, sa používa na zmiernenie bolesti a na zníženie teploty a zmiernenie bolesti kĺbov a svalov pri menej závažných horúčkových stavoch, ako je prechladnutie alebo chrípka.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa kyselina acetylsalicylová rýchlo a takmer úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Kyselina acetylsalicylová sa premieňa na svoj hlavný metabolit, kyselinu salicylovú v priebehu absorpcie a po absorpcii.

Vďaka acidorezistentnému princípu liekovej formy ASPIRIN PROTECT gastrorezistentná tableta, kyselina acetylsalicylová nie je uvoľnená v žalúdku ale v alkalickom prostredí čreva. Preto je C_{max} kyseliny acetylsalicylovej dosiahnutá 2-7 hodín po podaní gastrorezistentných tabliet, t.j. oneskorená v porovnaní s tabletami s okamžitým uvoľňovaním.

Súbežné použitie jedla vedie k oneskorenej ale úplnej absorpcii kyseliny acetylsalicylovej, čo znamená, že jedlo ovplyvňuje rýchlosť, ale nie rozsah jej absorpcie. Vzhľadom k mechanickému vzťahu medzi celkovou plazmatickou expozíciou kyseliny acetylsalicylovej a jej inhibičným účinkom na agregáciu doštičiek, oneskorenie absorpcie pri gastrorezistentných tabletách aspirínu nie je považované za významné pre dlhodobú terapiu nízkymi dávkami Aspirínu, za účelom dosiahnutia dostatočnej inhibície agregácie doštičiek. Aby sa však zaistil prospešný gastrorezistentný charakter liekovej formy, tableta sa má užívať prednostne (30 minút alebo viac) pred jedlom s dostatočným množstvom tekutiny (pozri časť 4.2).

Gastrorezistentný obal tablety oneskoruje uvoľňovanie a absorpciu kyseliny acetylsalicylovej. Tým je chránená sliznica žalúdka, čo je prospešné pri dlhodobom používaní.

Rektálna absorpcia je pomalá a neúplná.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je u ľudí závislá od koncentrácie. Hlásili sa hodnoty v rozsahu od 49 % až nad 70 % (kyselina acetylsalicylová) a 66 % až 98 % (kyselina salicylová).

Kyselina salicylová sa detekovala v cerebrospinálnej tekutine a synoviálnej tekutine po požití kyseliny acetylsalicylovej. Kyselina salicylová prechádza do materského mlieka a prestupuje placentou.

Biotransformácia

Východiskové liečivo, kyselina acetylsalicylová sa premieňa na hlavný metabolit, kyselinu salicylovú. Acetylová skupina kyseliny acetylsalicylovej podstupuje čiastkové hydrolytické štiepenie už počas jej prestupu črevnou sliznicou, ale tento proces prebieha hlavne v pečeni. Hlavný metabolit, kyselina salicylová sa v prevažnej miere eliminuje metabolizáciou v pečeni. Jej metabolity zahŕňajú kyselinu salicylurovú, salicylfenolglukuronid, salicylacetylglukuronid, kyselinu gentisovú a kyselinu gestisurovú.

Eliminácia

Kinetika eliminácie kyseliny salicylovej závisí od dávky, pretože jej metabolizmus je limitovaný kapacitou pečenných enzýmov. Polčas eliminácie sa preto pohybuje medzi 2 až 3 hodinami po nízkych dávkach, až do približne 15 hodín po vysokých dávkach. Kyselina salicylová a jej metabolity sa vylučujú predovšetkým obličkami. Dostupné údaje o farmakokinetike kyseliny acetylsalicylovej nenaznačujú klinicky významný odklon od úmernosti v dávke v rozsahu dávky od 100 mg do 500 mg.

Test biologickej dostupnosti vykonaný v 1996, do ktorého bolo zaradených 24 jedincov ukázal nasledovné výsledky z hľadiska hodnôt kyseliny acetylsalicylovej a kyseliny salicylovej pre ASPIRIN PROTECT 100 v porovnaní s referenčným liekom:

	Hodnoty kyseliny acetylsalicylovej
Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) v $\mu\text{g/ml}$	0,56 (1,84)
Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) v h*	4,0 (2,0-6,0)
Krivka koncentrácie plochy pod krivkou/čas (AUC) v $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$	0,70 (1,46)

	Hodnoty kyseliny salicylovej
Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) v $\mu\text{g/ml}$	3,14 (1,26)
Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) v h*	4,8 (2,5-12,0)
Krivka koncentrácie plochy pod krivkou/čas (AUC) v $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$	13,87 (1,26)

Hodnoty sú špecifikované ako geometrické priemery (smerodajná odchýlka)

* Hodnoty sú špecifikované ako medián (rozptyl)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita/subchronická toxicita

V dôsledku mechanizmu účinku má kyselina acetylsalicylová a jej metabolit kyselina salicylová lokálny účinok poškadzujúci tkanivá a dráždivý účinok na sliznice. Už terapeutické dávky môžu spôsobiť vznik vredov a krvácanie do gastrointestinálneho traktu. Chronické používanie môže preto vyvolať anémiu (anémiu v dôsledku deficitu železa).

Ak sa už v gastrointestinálnom trakte vyskytujú vredy, je riziko nebezpečného krvácania v dôsledku zníženého potenciálu koagulácie krvi vyvolaného kyselinou acetylsalicylovou. Okrem týchto nežiaducich účinkov sa v pokusoch na zvieratách po akútnom podaní a chronickom podávaní vysokých dávok zistilo poškodenie obličiek.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Kyselina acetylsalicylová sa detailne testovala *in vitro* a *in vivo* z hľadiska jej mutagénneho potenciálu. Poskytnuté celkové nálezy neodhalili žiadne dôkazy mutagénneho účinku. Dlhodobé

štúdie s kyselinou acetylsalicylovou na myšiach a potkanoch nedokázali žiadny dôkaz nezávislého karcinogénneho potenciálu kyseliny acetylsalicylovej.

Reprodukčná toxicita

Po salicylátoch boli zistené teratogénne účinky u mnohých druhov zvierat. Po prenatálnom vystavení účinku sa opísala porucha implantácie, embryotoxické a fetotoxické účinky a porucha schopnosti učenia mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášková celulóza, kukuričný škrob, kopolymér C kyseliny metakrylovej, laurylsulfát sodný, polysorbát 80, mastenec, trietylcitrát.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/bezfarebný priehľadný PP blister alebo Al/biely nepriehľadný PP papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Obsah balenia: 20, 50 a 100 gastrorezistentných tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer, spol. s r.o.
Karadžičova 2
811 09 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0810/96-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 1996

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2023/06315-ZME

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024